



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**
Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsovetenskap

Polymyosit hos hund

En jämförelse mellan raser med avseende på patologi

Marcus Blomqvist

*Uppsala
2015*

Kandidatarbete 15 hp inom veterinärprogrammet

Kandidatarbete 2015:69

Polymyosit hos hund

En jämförelse mellan raser med avseende på patologi

Canine polymyositis

A breed comparison regarding pathology

Marcus Blomqvist

Handledare: Karin Vargmar, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator: Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Kandidatarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grund nivå, G2E

Kurskod: EX0700

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2015

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen / Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Delnummer i serie: 2015:69

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: polymyosit, inflammatorisk myopati, hund, boxer, newfoundlandshund, ungersk vizsla

Key words: polymyositis, inflammatory myopathy, canine, dog, Boxer, Newfoundland, Hungarian vizsla

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**

Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

| | |
|--|----|
| Sammanfattning..... | 1 |
| Summary..... | 2 |
| Inledning..... | 3 |
| Material och metoder..... | 3 |
| Litteraturöversikt | 4 |
| Polymyosit | 4 |
| Differentialdiagnoser | 7 |
| Polymyosit hos boxer och newfoundlandshund | 8 |
| Polymyosit hos ungersk vizsla..... | 9 |
| Diskussion..... | 10 |
| Referenser | 12 |

SAMMANFATTNING

Polymyosit är relativt vanligt förekommande hos hund och avser en generellt utbredd inflammatorisk myopati med förmodad immunmedierad etiologi. Som med andra idiopatiska sjukdomar, är etiologin för polymyosit inte klarlagd. Inflammatoriska myopatier kännetecknas av infiltration av inflammatoriska celler i tvärstrimmig muskulatur. Myocytdeneration, nekros och apoptos tros vara till följd av T-cellsmedierad cytotoxicitet genom CD8⁺ T-celler. Större hundraser verkar vara predisponerade för polymyosit och studier har indikerat att raserna boxer och newfoundlandshund drabbas i större utsträckning än andra. En misstänkt rasspecifik polymyosit har även uppmärksamats hos ungersk vizsla.

Denna litteraturstudie är ett försök till sammanställning av patologin vid polymyosit hos hund, med syfte att jämföra tänkbara etiologier och patogeneser hos olika raser; i synnerhet hos boxer, newfoundlandshund och ungersk vizsla. Eftersom polymyosit kan påminna kliniskt om andra muskelrelaterade sjukdomar, behandlas även vissa differentialdiagnoser i denna rapport.

Dendritiska celler och makrofager är de dominerande inflammatoriska cellslagen vid polymyosit. T-celler är också närvarande, med CD8⁺ T-celler i större numerär än CD4⁺ T-celler. Detta förhållande har visat sig vara det omvända hos ungersk vizsla, med en T-cellspopulation dominerad av CD4⁺ T-celler, vilket talar för en rasspecifik variant av sjukdomen. Hypotesen om en rasspecifik polymyosit stöds av det faktum att en MHC klass II-haplotyp är associerad med signifikant högre risk att utveckla polymyosit hos rasen.

Hos både boxer och newfoundlandshund har autoantikroppar riktade mot ett okänt antigen, associerat med sarcolemma i skelettmuskulatur, påvisats. Humoral immunmekanismer kan således vara involverade i patogenesen. Dessa autoantikroppar har inte påvisats i lika hög utsträckning hos andra raser, vilket kan innebära en specifik form av polymyosit hos boxer och newfoundlandshund. Det inflammatoriska cellinfiltratets sammansättning avviker emellertid inte från det hos drabbade individer i övriga hundpopulationen. CD8⁺ T-celler dominerar över CD4⁺ T-celler och tyder på att T-cellsmedierad cytotoxicitet är av betydelse för patologin.

Många hundar svarar väl på behandling med immunsuppressiva läkemedel, vilket stöder antagandet om en immunmedierad etiologi.

SUMMARY

Canine polymyositis is a relatively common disease and refers to a generalized inflammatory myopathy of presumed immune-mediated etiology. As with others idiopathic diseases, the etiology of polymyositis is still unknown. Inflammatory myopathies are characterized by infiltration of striated muscle by inflammatory cells. Myocyte degeneration, necrosis and apoptosis are thought to be caused by CD8⁺ T cells and T cell mediated cytotoxicity. There seems to be a predisposition of polymyositis in larger breeds, and studies have indicated that Boxers and Newfoundlands are affected more often than others. Studies have also reported about a breed-specific polymyositis in Hungarian vizslas.

This report is an attempt at compiling the pathology of canine polymyositis, with aim of comparing possible etiologies and pathogeneses of various breeds; especially Boxers, Newfoundlands and Hungarian vizslas. Since clinical signs of polymyositis can be similar to those of other muscle related diseases, some emphasis is also put on some differential diagnoses.

Dendritic cells and macrophages are the predominant cell types found in affected muscle tissue. T cells are also present, with CD8⁺ T cells in excess of CD4⁺ T cells. In Hungarian vizslas affected by polymyositis the proportion between CD8⁺ T cells and CD4⁺ T cells is reversed, with a greater number of CD4⁺ T cells, which indicates a breed-specific polymyositis. This hypothesis is supported by the fact that one MHC class II haplotype identified in this breed is associated with significantly higher risk to develop polymyositis.

In both Boxers and Newfoundlands, autoantibodies directed against an unknown antigen associated with skeletal muscle sarcolemma have been found. This may implicate that the pathogenesis involve a humoral immunity component. These autoantibodies have not been found to the same extent in affected dogs of other breeds, thus implicating a specific form of polymyositis in Boxers and Newfoundlands. However, the composition of the inflammatory cell infiltrate does not seem to diverge from that observed in affected dogs of other breeds. CD8⁺ T cells predominates over CD4⁺ T cells, indicating that T cell mediated cytotoxicity is part of the pathology.

The fact that dogs respond well to treatment with immunosuppressive drugs further strengthen the assumption of an immune-mediated etiology.

INLEDNING

"Polymyositis is a very distressing condition for both dogs and owners" (Rusbridge, 2010)

Relativt nyligen uppmärksammade Foale *et al.* (2008) en misstänkt rasspecifik polymyosit (PM) hos ungersk vizsla, något som tidigare bara rapporterats hos boxer och newfoundlandshund (Evans *et al.*, 2004; Hankel *et al.*, 2006). Studier har indikerat om skillnader gällande etiologi, patogenes och klinisk manifestation hos de olika raserna (Evans *et al.*, 2004; Hankel *et al.*, 2006; Foale *et al.*, 2008; Haley *et al.*, 2011).

PM är en inflammatorisk myopati (IM) med förmodad immunmedierad etiologi (Podell, 2002). Som med andra idiopatiska sjukdomar, är etiologin för PM inte klarlagd. Denna litteraturstudie är ett försök till sammanställning av patogenin vid PM hos hund, med syfte att jämföra tänkbara etiologier och patogeneser hos olika raser; i synnerhet hos boxer, newfoundlandshund och ungersk vizsla. Eftersom PM kan påminna kliniskt om andra muskelrelaterade sjukdomar, behandlas även vissa differentialdiagnoser i detta arbete (Evans *et al.*, 2004; Shelton, 2007).

Denna framställning innehåller en del förkortningar. I syfte att underlätta för läsaren har dessa sammanställts i figur 1.

MATERIAL OCH METODER

Litteratursökning har främst skett i SLU-bibliotekets söktjänst Primo¹, men även i Google Scholar², Pubmed³ och Web of Science⁴.

Sökord som kombinerats i olika konstellationer innefattar: polymyosit*, canin*, dog*, bitch*, pup*, hound*, vizsla*, boxer*, newfoundland* patho*, etiolog* och aetiolog*.

Initial sökning resulterade i ett antal nyckelartiklar som, förutom att tjänstgöra som referenser till denna text, erfarit om vidare litteratur i ämnet.

PM: polymyosit

IM: inflammatorisk(a)
myopati(er)

EMG: elektromyografi

SAK: autoantikroppar riktade
mot ett okänt antigen
associerat med
sarcolemma hos
skelettmuskulatur

MMM: tuggmuskelmiosit
(masticatory muscle
myositis)

2MAK: autoantikroppar riktade
mot typ 2M-muskelfiber

Figur 1. Förkortningar.

¹ <http://www.slu.se/sv/bibliotek/> [2015-03-21]

² <https://scholar.google.se> [2015-03-21]

³ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> [2015-03-21]

⁴ <http://apps.webofknowledge.com> [2015-03-21]

LITTERATURÖVERSIKT

Inflammatoriska myopatier utgör en heterogen grupp muskelsjukdomar (Dalakas, 1988), och är relativt vanligt förekommande hos hund (Evans *et al.*, 2004). Gemensamt kännetecknas dessa muskelsjukdomar av cellulär infiltration av inflammatoriska celler i tvärstrimmig muskulatur (Podell, 2002). Med avseende på etiologi kan IM delas in i idiopatiska och sekundära; där de idiopatiska antas vara immunmedierade och de sekundära associerade med annan sjukdom, infektiös etiologi innefattat (ibid.). IM kan även klassificeras med avseende på utbredning, fokal eller generell (diffus) (Evans *et al.*, 2004). Evans *et al.* (2004) observerade ett antal olika former av IM i en studie med 200 slumpmässigt valda hundar, tidigare diagnostiserade med IM, se tabell 1.

Tabell 1. Inflammatoriska myopatier (IM) hos hund och prevalens (Evans *et al.*, 2004)

| | Prevalens |
|---|-----------|
| Fokal IM: | |
| Tuggmuskelmiosit (masticatory muscle myositis, MMM) | 22,5 % |
| Extraokulär myosit | 1,0 % |
| Generell IM: | |
| Polymyosit (PM) | 44,0 % |
| Infektiös myosit | 20,0 % |
| Preneoplastisk myosit | 6,0 % |
| Överlappande (MMM/PM) | 1,5 % |
| Dermatomyosit | 1,5 % |
| Kunde ej fastställas | 3,5 % |

Polymyosit

PM finns beskriven hos både människa och hund, och avser en generellt utbredd IM med förmodad immunmedierad etiologi utan tecken på annan underliggande orsak såsom infektion (Dalakas, 1988; Podell, 2002). Samtlig skelettmuskulatur i kroppen kan drabbas. Den immunmedierade inflammationen, riktad mot strukturer hos myocyterna, resulterar i nekros (Valentine & McGavin, 2012). Nekros kan övergå i fibros vid kroniskt tillstånd. Begreppet PM har saknat stringent användning, f.f.a. inom veterinärmedicinen, och annan etiologi har stundom avsetts (Evans *et al.*, 2004).

PM kan drabba alla hundraser men är vanligare förekommande hos de större, f.f.a. hos newfoundlandshund och boxer (Averill Jr., 1980; Evans *et al.*, 2004). Studier har även uppmärksammat en misstänkt rasspecifik PM hos ungersk vizsla (Foale *et al.*, 2008; Haley *et al.*, 2011; Massey *et al.*, 2013). PM drabbar oftast hundar i vuxen ålder (Averill Jr., 1980; Evans *et al.*, 2004). Könspredisponering verkar inte föreligga (ibid.).

Kliniska symtom kan variera och yttra sig som: svaghet, ovilja att röra sig, styltig gång och muskelatrofi (Podell, 2002; Evans *et al.*, 2004). Vid atrofi av larynxmuskulaturen kan dysfagi, dysfoni och stridor⁵ observeras. Megaesofagus och regurgitation ses vid atrofi av muskulatur associerad med foderstrupens funktion. Anmärkningsvärt observerade Evans *et al.* (2004) inte något fall av myalgi hos 88 hundar med PM.

Inom humanmedicinen har ett antal diagnoskriterier föreslagits gällande PM (Cox *et al.*, 2010). Dessa har innefattat: muskelförsvagning, förhöjd blodkoncentration av muskelspecifika enzymer, onormal elektromyografi (EMG), histologiska tecken på inflammation och påvisande av myositspecifika autoantikroppar. Diagnoskriterier har inte varit lika väldefinierade inom veterinärmedicinen och Podell (2002) har därför föreslagit följande, varav tre måste vara uppfyllda för diagnos:

- (1) Kliniska tecken på PM
- (2) Förhöjd blodkoncentration av kreatinkinas
- (3) Onormal EMG
- (4) Negativ serologi för infektion
- (5) Histologiska tecken på inflammation

Kreatinkinas är ett enzym som bl.a. hittas i skelettmuskulaturen och spelar en nyckelroll vid lagringen av energi genom att katalysera bildandet av kreatinfosfat (Wallimann *et al.*, 1992). Kreatinfosfat kan snabbt avge energi vid ökat behov. Vid myocytnekros frigörs kreatinkinas, med stigande blodkoncentration som följd (Podell, 2002). EMG kan användas för att undersöka membranstabiliteten hos myocyterna, genom registrering av onormal spontan aktivitet (Valentine & McGavin, 2012). EMG ger således ett mått på muskelns funktion. Ovan nämnda diagnoskriterier har använts i ett flertal studier vid fastställande av PM (Evans *et al.*, 2004; Pumarola *et al.*, 2004; Shelton *et al.*, 2006).

Mycket tyder på att patogenesen involverar immunologiska mekanismer (Shelton & Iii, 1987). Myocytdegeneration, nekros och apoptos tros vara till följd av T-cellsmedierad cytotoxicitet genom CD8⁺ T-celler (Podell, 2002; Neumann & Bilzer, 2006). Detta kan ske på två sätt; antingen genom sekretion av perforiner och granzymmer (extrinsic/membranolytic pathway), eller genom stimulering av CD95 hos målcellen (intrinsic/nonsecretory pathway) (Tizard, 2013). Perforiner bildar transmembrankanaler hos målcellen vilket underlättar transport av granzymmer över cellmembranet. Granzymmer inducerar i sin tur apoptos genom aktivering av kaspaskaskaden. Uttryck av perforiner och granzymmer har påvisats i muskelvävnad från människor med PM (Andreetta *et al.*, 1995). Den andra mekanismen involverar CD95 (FAS), en apoptosreceptor hos målcellen (Tizard, 2013). CD95-ligand (FAS-ligand) uttrycks hos aktiverade CD8⁺ T-celler och inducerar apoptos hos målcellen vid inbindning till receptorn.

Skelettmuskulatur är uppbyggd av långa tvärstrimmiga flerkärniga myocyter (muskelfiber) (Mescher, 2010). Cellkärnorna är perifert placerade i anslutning till sarcolemma. Varje

⁵ stridor, andnöd med pipande eller väsande andning, orsakas av hinder i övre andningsvägarna

muskelfiber är omgärdad av bindväv (endomysium), bestående av basallamina. Innanför endomysiet, i kontakt med myocyten, finns även satellitceller, mesenkymala myoblaster, som är delaktiga vid regeneration. Grupper av muskelfiber bildar fasciklar, vilka i sin tur är omgärdade av bindväv (perimysium). Hela muskeln är omgiven av ett tätt bindvävslager (epimysium).

Den histopatologiska bilden vid polymyositis visar en multifokal blandad population av mononukleära inflammatoriska celler med spridning i f.f.a. endomysiet, men även perimysiet, samt invasion av icke-nekrotiska muskelfiber (Evans *et al.*, 2004; Pumarola *et al.*, 2004). Övriga karakteristika inkluderar: perivaskulär infiltration av perimysiet, fibros av endomysiet, runda atrofiska muskelfibrer, nekrotiska muskelfibrer och central cellkärna hos myocyter. Central cellkärna indikerar regeneration eller ospecifik myopatisk förändring (Valentine & McGavin, 2012).

Immunohistokemiska studier av muskelvävnad från hund har visat att dendritiska celler och makrofager är de dominerande inflammatoriska cellslagen vid PM (Pumarola *et al.*, 2004; Shelton *et al.*, 2006). T-celler är också närvarande, med CD8⁺ T-celler i större numerär än CD4⁺ T-celler. T-cellsreceptorer är främst av α/β -typ, och endast ett fåtal γ/δ ⁺ T-celler har påträffats. B-celler har bara identifierats sporadiskt och i litet antal. Observationerna överensstämmer med dem hos människa, där liknande förhållande mellan CD8⁺ T-celler och CD4⁺ T-celler har konstaterats (Arahata & Engel, 1984). Uttryck av MHC klass II har identifierats i vaskulär adventitia och hos endotelceller samt infiltrerande celler i perimysiet och endomysiet (Pumarola *et al.*, 2004; Shelton *et al.*, 2006).

Myositassocierade och myositspecifika autoantikroppar har påvisats hos människor med PM, vilka mestadels är riktade mot intracellulära proteiner (Brouwer *et al.*, 2001). Vid PM hos hund har cirkulerande IgG-autoantikroppar riktade mot ett okänt antigen, associerat med sarcolemma i skelettmuskulatur, (SAK) påvisats (Shelton & Iii, 1987; Evans *et al.*, 2004; Hankel *et al.*, 2006). SAK har inte påvisats hos hundar med annan myopati eller hos friska hundar (Evans *et al.*, 2004; Hankel *et al.*, 2006). Närvaro av SAK innebär att humoral immunmekanismer kan vara involverade i patogenesen (ibid.). Det faktum att SAK är av typen IgG, och inte IgM, talar för hyperimmunisering.

Vid analys av genuttryck har förändringar observerats i muskelvävnad hos hundar med PM jämfört med kontroller (Shelton *et al.*, 2006). Dessa förändringar innefattar: uppreglering av gener förknippade med aktivering, migration och antigenprocessning samt MHC klass I och II hos makrofager och dendritiska celler; uppreglering av gener förknippade med tillväxt, utveckling, migration, aktivering och immunoglobuliner hos B-celler; uppreglering av proinflammatoriska gener; uppreglering av gener förknippade med fibros; samt nedreglering av gener förknippade med proteinsyntes, celltillväxt, proliferation, metabolism och kontraktion hos myocyter. Komplementsystemet verkar inte vara aktivt vid PM.

Nekros följs av regeneration av myocyter, såvida basallamina är intakt; om så inte är fallet, kan sekvele ses i form av fibros (Valentine & McGavin, 2012). Fibros ses först vid kroniskt

tillstånd, med förlorad muskelfunktion som följd (Pavone *et al.*, 2012). Serotonin (5-HT) och en av dess G-kopplade receptorer, 5-HT_{2A}, har visat sig vara delaktiga i fibrosbildningen vid PM hos hund (Grewal *et al.*, 1999; Pavone *et al.*, 2012). Stimulering av 5-HT_{2A}-receptorn initierar en signalkaskad som leder till uppreglering av TGF-β1, en viktig mediator för kollagensyntes. Både serotonin och 5-HT_{2A}-receptorer har påvisats i muskelvävnad från hundar med PM, men inte i muskelvävnad från friska hundar (Pavone *et al.*, 2012).

Behandling med immunsuppressiva läkemedel, såsom kortikosteroider, är ofta effektiv, men livslång behandling kan i vissa fall behövas (Averill Jr., 1980; Kornegay *et al.*, 1980; Presthus & Lindboe, 1988; Evans *et al.*, 2004; Foale *et al.*, 2008).

Differentialdiagnoser

Kliniska symtom vid PM kan påminna om symtomen vid ett flertal andra muskelrelaterade sjukdomar, f.f.a. IM, men även vid autoimmuna sjukdomar såsom myasthenia gravis (Evans *et al.*, 2004; Shelton, 2007).

Myasthenia gravis är en autoimmun neuromuskulär sjukdom med autoantikroppar riktade mot kolinerga nikotinreceptorer i neuromuskulära synapsen (Valentine & McGavin, 2012). Symtom kan, precis som hos människa, påminna om dem vid PM såsom muskelsvaghet (Shelton, 2007; Valentine & McGavin, 2012). Genom muskelbiopsi och påvisande av autoantikroppar riktade mot kolinerga nikotinreceptorer kan de båda sjukdomarna vanligtvis särskiljas (Shelton, 2007).

Tuggmuskulaturen kan angripas vid både PM och **tuggmuskelmyosit** (masticatory muscle myositis, MMM), en autoimmun fokal IM begränsad till denna muskulatur där bl.a. *m. temporalis* och *m. masseter* ingår (Orvis & Cardinet, 1981; Shelton & Iii, 1987). Anamnesen innefattar vanligtvis: muskelatrofi, trismus⁶ och dysfagi (Evans *et al.*, 2004). Större hundraser verkar vara predisponerade (Shelton *et al.*, 1987). Tidigare ansågs MMM vara en form av PM men det finns viktiga skillnader (Shelton & Iii, 1987).

Tuggmuskulaturen innehåller en särskild sorts muskelfiber, typ 2M, som särskiljer sig från muskelfiber i muskulaturen i extremiteterna (Orvis & Cardinet, 1981). Cirkulerande autoantikroppar, riktade mot typ 2M-muskelfiber, (2MAK) förekommer frekvent hos hundar med MMM (Shelton *et al.*, 1987). Shelton *et al.* (1987) påvisade 2MAK hos 81% av hundar diagnosticerade med MMM i en studie. Serologi var negativ för 2MAK hos hundar med PM och hos friska hundar. Pumarola *et al.* (2004) påvisade 2MAK i samtliga fall av MMM, men inte vid PM eller infektiös IM. Detta talar för att humoral immunmekanismer är viktiga i patogenesen för MMM (Shelton & Iii, 1987). Serologiskt test, för påvisande av 2MAK, finns tillgängligt och kan användas vid differentialdiagnostik mellan PM och MMM (Valentine & McGavin, 2012).

⁶ trismus, svårighet att öppna käken

De inflammatoriska cellpopulationerna påminner om dem vid PM, med några viktiga skillnader (Pumarola *et al.*, 2004; Shelton *et al.*, 2006). CD4⁺ T-celler förekommer i större numerär än CD8⁺ T-celler, vilket kan jämföras med PM där förhållandet är det omvända. Muskelvävnad från hundar med MMM innehåller ett större antal γ/δ^+ T-celler än vid PM, men α/β^+ T-celler dominerar. B-celler ses vid MMM.

Genuttryck i muskelvävnad hos hundar med MMM delar många särdrag med PM (Shelton *et al.*, 2006). Fler gener förknippade med antikroppsproduktion är uppreglerade vid MMM jämfört med PM. Komplementsystemet verkar vara aktivt vid MMM, men inte vid PM.

Ytterligare exempel på en differentialdiagnos med fokal utbredning är **extraokulär myosit**; en ovanlig IM med bilateral exoftalmus som klinisk manifestation (Carpenter *et al.*, 1989; Evans *et al.*, 2004). Utbredningen är begränsad till den extraokulära muskulaturen, med undantag för *m. retractor bulbi* (Carpenter *et al.*, 1989; Valentine & McGavin, 2012). Extraokulär myosit tros vara immunmedierad och golden retriever verkar vara predisponerad (ibid.). Exoftalmus ses f.f.a. vid extraokulär myosit och MMM, och 2MAK-serologi kan vara användbar vid fastställande av diagnos (Evans *et al.*, 2004).

Dermatomyosit har främst observerats hos collie och shetland sheepdog (Hargis *et al.*, 1984; Ferguson *et al.*, 2000). Enstaka fall har rapporterats hos andra raser (Evans *et al.*, 2004). Dermatomyosit tros ha autoimmun etiologi (Podell, 2002). Förutom skelettmuskulatur, drabbas även hud och blodkärl, och kliniska symtom ses ofta under första levnadshalvåret (Hargis *et al.*, 1984, 1986). Vid dermatomyosit hos människa ses en större mängd CD4⁺ T-celler och B-celler jämfört med PM (Arahata & Engel, 1984).

Parasitär infektion dominerar som etiologi vid **infektiös myosit**, men även bakteriella och virala infektioner kan ligga till grund (Podell, 2002; Evans *et al.*, 2004). Dendritiska celler är talrikare i affekterad vävnad från hundar med infektiös myosit jämfört med PM, likaså T-celler (Pumarola *et al.*, 2004). Serologi för antikroppar mot infektiösa agens kan användas för att särskilja infektiös myosit från PM (Evans *et al.*, 2004)

Polymyosit hos boxer och newfoundlandshund

Evans *et al.* (2004) fann att boxer och newfoundlandshund drabbas oftare av PM än andra raser. SAK har påvisats hos båda raserna (Hankel *et al.* 2006). Dessutom förefaller dessa autoantikroppar vara vanligare förekommande hos boxer och newfoundlandshund än hos andra raser (Evans *et al.*, 2004; Hankel *et al.*, 2006). Närvaro av SAK indikerar att humoral immunmekanismer är involverade i patogenesen och kan innebära en särskild form av PM, vilken boxer och newfoundlandshund är predisponerade för (ibid.). Immunohistokemisk analys av affekterad vävnad har inte visat på några skillnader gällande det inflammatoriska cellinfiltratets sammansättning hos boxer jämfört med andra raser (Pumarola *et al.*, 2004).

Kliniska fynd vid PM hos newfoundlandshund är ofta egenartade och associerade med laryngeal, faryngeal och esofageal dysfunktion (Evans *et al.*, 2004). Drabbade individer är

ofta yngre jämfört med andra raser (ibid.). Karakteristisk klinisk manifestation, tillsammans med avvikande åldersincidens, stöder teorin om en rasspecifik PM hos newfoundlandshund (ibid.).

Ett samband mellan neoplasier och generell IM har observerats hos hund (Evans *et al.*, 2004). Begreppet generell IM innefattar: polymyosit och infektiös myosit, se tabell 1. I Evans *et al.*:s (2004) studie utvecklade 12 av 140 hundar neoplasier i muskelvävnaden inom ett år efter att ha blivit diagnostiserade med generell IM. Neoplastiska celler kunde inte påvisas vid tillfället för diagnos. Boxer utgjorde 8 av dessa 12 fall, varav 6 hundar utvecklade lymfom. Detta kan innebära ett rasberoende samband mellan neoplasier och IM hos boxer (ibid.). I en annan studie med 27 hundar utvecklade 2 st lymfom, med infiltration i muskelvävnad, efter diagnos med generell IM (Pumarola *et al.*, 2004). Inga skillnader kunde påvisas gällande det inflammatoriska svaret mellan fall av preneoplastisk myosit och generell IM. Koppling mellan IM och tumörer har rapporterats tidigt inom humanmedicinen (Bezecny, 1935).

Polymyosit hos ungersk vizsla

Relativt nyligen uppmärksammade Foale *et al.* (2008) en misstänkt rasspecifik PM hos ungersk vizsla. Fjorton unga (medelålder = 14 månader) ungerska vizslor från Storbritannien uppvisade symtom i form av: svår faryngeal dysfagi, till följd av inflammation av tuggmuskulaturen och faryngeala muskulaturen; hypersalivering; trismus; muskelatrofi och ovilja att röra sig. Muskelatrofin var mest uttalad i *m. temporalis* och *m. masseter*, men generell utbredning kunde konstateras i tretton fall. Övriga fynd inkluderade: förhöjda kreatinkinasvärden och megaesofagus. Lymfocytär myosit kunde konstateras i sex av sju fall efter EMG och temporalmuskelbiopsi. SAK påvisades i det sjunde fallet. 2MAK-serologi var negativ i samtliga testade, likaså serologi för påvisande av autoantikroppar riktade mot kolinerga nikotinreceptorer associerade med myasthenia gravis. Hundarna svarade väl på behandling med immunsuppressiva steroider. Liknande fynd har beskrivits i en fallstudie med tre obesläktade ungerska vizslor från USA (Haley *et al.*, 2011). De båda studierna har visat indikationer på att könspreponderering föreligger, med fler hanhundar drabbade än tikar. Eftersom denna PM främst verkar drabba tuggmuskulaturen och faryngeala muskulaturen, samt i vissa fall esofageala muskulaturen, och att differentialdiagnoser kunnat avfärdats, tyder på en rasspecifik form av PM hos ungersk vizsla (Haley *et al.*, 2011). Den påtagliga atrofin av tuggmuskulaturen kan ses i figur 2 och 3.

Histopatologi visar en multifokal infiltration av blandade mononukleära inflammatoriska celler med spridning i endomysiet och/eller perimysiet (Haley *et al.*, 2011; Rusbridge *et al.*, 2011). Inflammatoriska infiltrat har påvisats i temporalmuskelbiopsier, men även i annan skelettmuskulatur. Den histopatologiska bilden, tillsammans med tecken på generell utbredning, överensstämmer med PM (Haley *et al.*, 2011). En viktig skillnad, jämfört med andra rapporterade fall av PM hos hund, är att T-cellspopulationen domineras av CD4⁺ T-



Figur 2. Hunden "Radio" före polymyositis. Publicerad med tillåtelse av Di Addicott, <http://www.vizslahealth.net>



Figur 3. Hunden "Radio" efter polymyositis. Publicerad med tillåtelse av Di Addicott, <http://www.vizslahealth.net>

celler och inte CD8⁺ T-celler. Detta förhållande indikerar att andra mekanismer är inblandade i patogenesen för PM hos ungersk vizsla (ibid.). Immunohistokemi har också visat på ökat uttryck av MHC klass I- och klass II-antigen, både hos myocyter och infiltrerande celler, även i muskelvävnad avsides från inflammerade områden (Haley *et al.*, 2011). Myocyter uttrycker vanligtvis inte MHC klass I- och klass II-antigen, vilket innebär att muskelvävnaden i sig kan vara aktiv vid induceringen av immunrespons (ibid.).

Vissa MHC klass II-haplotyper har visat sig vara associerade med immunmedierade sjukdomar, såsom diabetes mellitus och hypothyroidism, hos hund (Kennedy *et al.*, 2006a; b). Ett sådant samband har också konstaterats gällande PM hos ungersk vizsla (Massey *et al.*, 2013). I en studie med 212 ungerska vizslor identifierades 11 MHC klass II-haplotyper (ibid.). En haplotyp var associerad med signifikant högre risk att utveckla PM (OR=1,92; p=0,032) (ibid.). En korrelation kunde också ses mellan antalet av denna haplotyp och risk; med högst risk för homozygoter och något lägre, men fortfarande påtaglig, för heterozygoter. En möjlig förklaring till denna korrelation kan vara att ett tröskelvärde måste nås för respons vid signalering genom MHC-receptorer (ibid.). Homozygoter har dubbelt antal av dessa MHC-receptorer, vilket innebär att tröskelvärdet nås lättare.

DISKUSSION

Som med andra idiopatiska sjukdomar är etiologin för PM okänd, men både hos hund och människa är denna IM förknippad med autoimmunitet (Hankel *et al.* 2006). Kliniska och histopatologiska fynd förefaller skilja sig åt mellan olika hundraser, vilket indikerar att både etiologi och patogenes kan divergera. Hypotesen om olika etiologier och patogeneser styrks ytterligare om människa tas med i denna jämförelse. Hos människa har autoantikroppar riktade mot intracellulära proteiner påvisats vid PM (Brouwer *et al.*, 2001). Sådana autoantikroppar har inte påvisats hos hund, men däremot SAK (Shelton & Iii, 1987; Evans *et*

al., 2004; Hankel *et al.*, 2006; Shelton, 2007). Det är i skrivande stund ej klarlagt om de antigena SAK-epitoperna är lokaliserade på insidan eller utsidan av cellmembranet (Hankel *et al.*, 2006). Det är frestande att anta det sistnämnda, d.v.s att autoantigenet ständigt finns tillgängligt för immunsystemet. En immunrespons borde i så fall kunna induceras mycket tidigt i livet, vilket skulle kunna förklara den avvikande åldersincidensen hos newfoundlandhund där SAK påvisats i stor utsträckning. Det är inte heller klarlagt när under sjukdomsförloppet SAK bildas, något som försvårar kartläggningen ytterligare (Hankel *et al.*, 2006). Vid MMM, med närvaro av cirkulerande 2MAK, har stöd för en antikroppsinducerad patogenes inte kunnat styrkas (Neumann & Bilzer, 2006). 2MAK-produktion tros istället vara en följd av T-cellsmedierad muskelfiberskada, då tillräcklig mängd autoantigen frigörs för induktion av antikroppsproduktion (*ibid.*). Det misstänkta 2MAK-autoantigenet har f.f.a. lokaliserats intracellulärt, vilket kan jämföras med de intracellulära autoantigen som identifierats vid PM hos människa (Wu *et al.*, 2007).

Både hos hund och människa har närvaro av T-celler konstaterats i affekterad vävnad vid PM (Arahata & Engel, 1984; Pumarola *et al.*, 2004; Shelton *et al.*, 2006). CD8⁺ T-celler dominerar över CD4⁺ T-celler i båda fallen (*ibid.*). Förhållandet mellan CD8⁺ T-celler och CD4⁺ T-celler indikerar att T-cellsmedierad cytotoxicitet är delaktig i patogenesen. Enligt diagnoskriterier är PM en idiopatisk IM, så infektion föreligger ej och kan således inte förklara mängden CD8⁺ T-celler (Podell, 2002). I de studier som denna litteraturöversikt berör har serologiska undersökningar utförts för intracellulära infektiösa agens såsom *Toxoplasma gondii*, *Neospora caninum*, *Ehrlichia canis* och *Rickettsia rickettsii* (Evans *et al.*, 2004; Haley *et al.*, 2011). Eftersom serologi inte utförts för alla tänkbara agens, kan infektiös etiologi inte uteslutas helt; men den sannolikheten torde vara liten. Att förhållandet mellan CD8⁺ T-celler och CD4⁺ T-celler är det omvända vid MMM, stöder antagandet att MMM och PM är två skilda myopatier (Pumarola *et al.*, 2004; Shelton *et al.*, 2006). Närvaro av B-celler och 2MAK vid MMM, men inte vid PM, ger ytterligare stöd åt detta antagande (*ibid.*).

Ett intressant fynd är att SAK vid PM påvisats i större utsträckning hos boxer och newfoundlandshund än hos andra raser (Evans *et al.*, 2004; Hankel *et al.*, 2006). De båda raserna verkar även drabbas av PM i högre grad än andra (Evans *et al.*, 2004). Detta talar både för ett rasberoende samband och en specifik form av PM. Den höga förekomsten av SAK indikerar att en humoral immunkomponent är av betydelse för patogenesen. Det inflammatoriska cellinfiltratet har emellertid inte visat på skillnader gällande sammansättningen hos boxer och andra raser (Hankel *et al.*, 2006). T-cellspopulationen domineras även här av CD8⁺ T-celler, vilket tycks implicera en central roll för T-cellsmedierad cytotoxicitet i patogenesen.

Likt vid PM hos newfoundlandshund, uppvisar drabbade ungerska vizslor mycket specifik klinisk manifestation (Evans *et al.*, 2004; Foale *et al.*, 2008; Haley *et al.*, 2011). Att atrofi främst ses av *m. temporalis* och *m. masseter* för tankarna till MMM, likaså T-cellspopulationens sammansättning dominerad av CD4⁺ T-celler. Dessvärre saknas information om vidare klassificering av dessa förmodade T-hjälparceller (Th1, Th2, Th17 m.m.), vilket gör det svårt att spekulera om deras roll i patogenesen. En övervägande andel CD4⁺ T-celler av Th1-typ skulle ge indikationer om involvering av T-cellsmedierad

cytotoxicitet, medan en övervägande andel CD4⁺ T-celler av T_h2-typ skulle ge indikationer om involvering av humoral immunmekanismer. Eftersom 2MAK-serologi varit negativ och generell utbredning konstaterats, så kan MMM i stort sett uteslutas. Fynden tyder istället på en rasspecifik PM hos ungersk vizsla; en hypotes som bekräftas av det faktum att en MHC klass II-haplotyp är associerad med signifikant högre risk att utveckla PM (Massey *et al.*, 2013). Detta till trots höjer Massey *et al.* (2013) ett varningens finger över att selektera bort denna haplotyp. MHC klass II-repertoaren är, som hos många andra hundraser, redan mycket begränsad. En än mer begränsad MHC klass II-repertoar kan exempelvis resultera i minskad motståndskraft mot patogener. Vidare har även påvisats att myocyter uttrycker MHC klass I- och klass II-antigen vid PM hos ungersk vizsla (Haley *et al.*, 2011). Myocyter kan alltså spela en aktiv roll vid induceringen av immunrespons genom att presentera autoantigen för immunceller.

Sammanfattningsvis tyder mycket på att PM är en autoimmun IM, även om etiologi och patogenes kan divergera. Behandling med immunsuppressiva läkemedel har visat sig vara effektiv, vilket styrker antagandet om immunmedierad etiologi (Averill Jr., 1980; Kornegay *et al.*, 1980; Presthus & Lindboe, 1988; Evans *et al.*, 2004; Foale *et al.*, 2008). Boxer och newfoundlandshund verkar drabbas i större utsträckning än andra raser, men fler epidemiologiska studier behövs för verifiering (Evans *et al.*, 2004). Rasspecifika varianter av PM verkar föreligga hos boxer, newfoundlandshund och ungersk vizsla (Evans *et al.*, 2004; Hankel *et al.*, 2006; Foale *et al.*, 2008; Haley *et al.*, 2011). Ytterligare forskning behövs för att bättre förstå de grundläggande mekanismerna i sjukdomsförloppet, och för att studera likheter och olikheter mellan hundraser.

REFERENSER

- Andreetta, F., Bernasconi, P., Torchiana, E., Baggi, F., Cornelio, F. & Mantegazza, A. R. (1995). T-Cell Infiltration in Polymyositis Is Characterized by Coexpression of Cytotoxic and T-Cell-Activating Cytokine Transcripts. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 756(1), pp 418–420.
- Arahata, K. & Engel, A. G. (1984). Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. I: Quantitation of subsets according to diagnosis and sites of accumulation and demonstration and counts of muscle fibers invaded by T cells. *Annals of Neurology*, 16(2), pp 193–208.
- Averill Jr., D. R. (1980). Diseases of the Muscle. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 10(1), pp 223–234.
- Bezeecny, R. (1935). Dermatomyositis. *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, 171(3), pp 242–251.
- Brouwer, R., Hengstman, G. J. D., Egberts, W. V., Ehrfeld, H., Bozic, B., Ghirardello, A., Grøndal, G., Hietarinta, M., Isenberg, D., Kalden, J. R., Lundberg, I., Moutsopoulos, H., Roux-Lombard, P., Vencovsky, J., Wikman, A., Seelig, H. P., Engelen, B. G. M. van & Venrooij, W. J. van (2001). Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 60(2), pp 116–123.
- Carpenter, J. L., Schmidt, G. M., Moore, F. M., Albert, D. M., Abrams, K. L. & Elner, V. M. (1989). Canine bilateral extraocular polymyositis. *Veterinary Pathology Online*, 26(6), pp 510–512.

- Cox, S., Limaye, V., Hill, C., Blumbergs, P. & Roberts-Thomson, P. (2010). Idiopathic inflammatory myopathies: diagnostic criteria, classification and epidemiological features. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 13(2), pp 117–124.
- Dalakas, M. C. (1988). A Classification of Polymyositis and Dermatomyositis. I: Dalakas, M. C. (Ed) *Polymyositis and Dermatomyositis*. pp 133–154. Stoneham: Butterworth Publishers.
- Evans, J., Levesque, D. & Shelton, G. D. (2004). Canine Inflammatory Myopathies: A Clinicopathologic Review of 200 Cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(5), pp 679–691.
- Ferguson, E. A., Cerundolo, R., Lloyd, D. H., Cappello, R. & Rest, J. (2000). Dermatomyositis in five Shetland sheepdogs in the United Kingdom. *Veterinary Record*, 146(8), pp 214–217.
- Foale, R. D., Whiting, M. & Wray, J. D. (2008). Myositis and Pharyngeal Dysphagia in Hungarian Vizslas. In: Blackwood, D. L. & Brockman, D. J. (Eds) *Proceedings of BSAVA 51st Annual Congress*, Birmingham, april 3 2008. pp 462–463. Birmingham: British Small Animal Veterinary Association.
- Grewal, J. S., Mukhin, Y. V., Garnovskaya, M. N., Raymond, J. R. & Greene, E. L. (1999). Serotonin 5-HT_{2A} receptor induces TGF- β 1 expression in mesangial cells via ERK: proliferative and fibrotic signals. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 276(6), pp F922–F930.
- Haley, A. c., Platt, S. r., Kent, M., Schatzberg, S. j., Durham, A., Cochrane, S., Westworth, D. & Shelton, G. d. (2011). Breed-Specific Polymyositis in Hungarian Vizsla Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(2), pp 393–397.
- Hankel, S., Shelton, G. D. & Engvall, E. (2006). Sarcolemma-specific autoantibodies in canine inflammatory myopathy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 113(1–2), pp 1–10.
- Hargis, A. M., Haupt, K. H., Hegreberg, G. A., Prieur, D. J. & Moore, M. P. (1984). Familial canine dermatomyositis. Initial characterization of the cutaneous and muscular lesions. *The American Journal of Pathology*, 116(2), pp 234–244.
- Hargis, A. M., Prieur, D. J., Haupt, K. H., Collier, L. L., Evermann, J. F. & Ladiges, W. C. (1986). Postmortem findings in four litters of dogs with familial canine dermatomyositis. *The American Journal of Pathology*, 123(3), pp 480–496.
- Kennedy, L. J., Quarmby, S., Happ, G. M., Barnes, A., Ramsey, I. K., Dixon, R. M., Catchpole, B., Rusbridge, C., Graham, P. A., Hillbertz, N. S., Roethel, C., Dodds, W. J., Carmichael, N. G. & Ollier, W. E. R. (2006a). Association of canine hypothyroidism with a common major histocompatibility complex DLA class II allele. *Tissue Antigens*, 68(1), pp 82–86.
- Kennedy, L. J., Short, L. J., Ollier, A., Davison, A. D., Barnes, N., Fretwell, C. A., Jones, A. C., Lee, W. E. R., Catchpole, B. & Kennedy, B. (2006b). Identification of susceptibility and protective major histocompatibility complex haplotypes in canine diabetes mellitus. *Tissue Antigens*, 68(6), pp 467–476.
- Kornegay, J. N., Gorgacz, E. J., Dawe, D. L., Bowen, J. M., White, N. A. & DeBuysscher, E. V. (1980). Polymyositis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 176(5), pp 431–438.
- Massey, J., Rothwell, S., Rusbridge, C., Tauro, A., Addicott, D., Chinoy, H., Cooper, R. G., Ollier, W. E. R. & Kennedy, L. J. (2013). Association of an MHC Class II Haplotype with Increased Risk of Polymyositis in Hungarian Vizsla Dogs. *PLoS ONE* [online], 8(2). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3572995/>. [2015-02-08].
- Mescher, A. L. (2010). Muscle Tissue. I: Weitz, M. & Davis, K. (Eds) *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas*. 12th edition., pp 167–184. New York: McGraw-Hill Medical.

- Neumann, J. & Bilzer, T. (2006). Evidence for MHC I-restricted CD8+ T-cell-mediated immunopathology in canine masticatory muscle myositis and polymyositis. *Muscle & Nerve*, 33(2), pp 215–224.
- Orvis, J. S. & Cardinet, G. H. (1981). Canine muscle fiber types and susceptibility of masticatory muscles to myositis. *Muscle & Nerve*, 4(4), pp 354–359.
- Pavone, L. M., Rea, S., Trapani, F., De Pasquale, V., Tafuri, S., Papparella, S. & Paciello, O. (2012). Role of serotonergic system in the pathogenesis of fibrosis in canine idiopathic inflammatory myopathies. *Neuromuscular Disorders*, 22(6), pp 549–557.
- Podell, M. (2002). Inflammatory myopathies. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 32(1), pp 147–167 (Neuromuscular Diseases).
- Presthus, J. & Lindboe, C. F. (1988). Polymyositis in two German wirehaired pointer littermates. *Journal of Small Animal Practice*, 29(4), pp 239–248.
- Pumarola, M., Moore, P. F. & Shelton, G. D. (2004). Canine inflammatory myopathy: Analysis of cellular infiltrates. *Muscle & Nerve*, 29(6), pp 782–789.
- Rusbridge, C. (2010). Update on polymyositis DNA collection in Hungarian Vizsla. *Clare Rusbridge News*. <http://clarerusbridge-news.blogspot.se/2010/11/update-on-polymyositis-dna-collection.html>. [2015-02-20].
- Rusbridge, C., Nicholas, N. & Addicott, D. (2011). Polymyositis and DNA collection in the Hungarian vizsla dog. *Veterinary Record*, 168(3), pp 85–86.
- Shelton, G. D. (2007). From dog to man: The broad spectrum of inflammatory myopathies. *Neuromuscular Disorders*, 17(9–10), pp 663–670.
- Shelton, G. D., Cardinet, G. H. & Bandman, E. (1987). Canine masticatory muscle disorders: A study of 29 cases. *Muscle & Nerve*, 10(8), pp 753–766.
- Shelton, G. D., Hoffman, E. P., Ghimbovski, S., Peters, I. R., Day, M. J., Mullins, M., Moore, P. F. & Nagaraju, K. (2006). Immunopathogenic pathways in canine inflammatory myopathies resemble human myositis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 113(1–2), pp 200–214.
- Shelton, G. D. & Iii, G. H. C. (1987). Pathophysiologic Basis of Canine Muscle Disorders. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1(1), pp 36–44.
- Tizard, I. R. (2013). T Cell Function and the Destruction of Cell-Associated Invaders. I: Tizard, I. R. (Ed) *Veterinary Immunology*. 9th edition., pp 190–200. St. Louis: Elsevier-Saunders.
- Valentine, B. A. & McGavin, M. D. (2012). Skeletal Muscle. I: Rudolph, P. (Ed) *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 5th edition., pp 871–919. St. Louis: Elsevier-Mosby.
- Wallimann, T., Wyss, M., Brdiczka, D., Nicolay, K. & Eppenberger, H. M. (1992). Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: the "phosphocreatine circuit" for cellular energy homeostasis. *Biochemical Journal*, 281(Pt 1), pp 21–40.
- Wu, X., Li, Z., Brooks, R., Komives, E. A., Torpey, J. W., Engvall, E., Gonias, S. L. & Shelton, G. D. (2007). Autoantibodies in Canine Masticatory Muscle Myositis Recognize a Novel Myosin Binding Protein-C Family Member. *The Journal of Immunology*, 179(7), pp 4939–4944.